Journal of the Korean Chemical Society
2000, *Vol. 44, No. 5*
Printed in the Republic of Korea

α-Functionalized Benzylamine의 합성

金興載 · 曺壽東 · 安撤鎭 · 朱尤洪[1] · 申東守*
창원대학교 화학과, [1]창원대학교 생물학과
(2000. 4. 7 접수)

The Synthesis of α-Functionalized Benzylamine

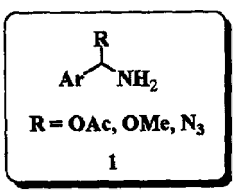
Hyeung-Jae Kim, Su-Dong Cho, Chuljin Ahn, Woo-Hong Joo[1], and Dong-Soo Shin*
Department of Chemistry, Changwon National University
[1]Department of Biology, Changwon National University
(Received April 7, 2000)

요 약. α-Functionalized benzylamine(Nu=OAc, OMe, N_3)은 유기합성의 출발물질 또는 *synthon*으로서 매우 유용할 것이다. 본 연구에서는 benzylphthalimide를 137 °C, chlorobenzene 용매 하에서 NBS/NaOAc/HOAc 조건을 사용하여, 높은 수율로 phthalimide-benzyl acetate을 얻는 방법을 개발하였다. 마지막으로, phthalimide-benzyl acetate을 NH_2NH_2/HOAc 조건 하에서, amino(phenyl)methyl acetate (1)을 합성하였다.

ABSTRACT. α-Functionalized benzylamine(Nu=OAc, OMe, N_3) will be very useful as a starting material or synton in organic synthesis. We have investigated the first synthetic methodology of phthalimide-benzylacetate from benzylphthalimide, which are prepared in NBS/NaOAc/HOAc in chlorobenzene at 137 °C for 12 hr in good yield. Finally, amino(phenyl)methyl acetate (1) was synthesized from phthalimide-benzyl acetate under NH_2NH_2/HOAc.

서 론

α-위치에 OAc, OMe, N_3 등의 작용기를 가지는 benzylamine (1)은 유기합성의 출발물질 또는 *synthon*으로서 매우 유용할 것이다. 쥐 뇌의 monoamine oxidase(MAO) 억제제인 2-phenyl-1*H*-tetrazole[1]과 우울증 치료제인 fluoxetine[2]과 그리고 체내에서 금속을 순환하면서 전달하는 (+)-paravactin[3]과 같은 여러 가지 헤테로고리 화합물이나 천연물의 합성을 위한 출발물질로 매우 유용하게 사용될 것이다.



β-Aminohydroxyacetate에 관한 연구는 많이 보고되어 있지만[4], α-위치에 작용기를 가진 benzylamine의 합성방법은 비슷한 연구결과[5-9]를 제외하고는 보고되어 있지 않다. *Marcum*등[5]은 1-[(phenylsulfanyl)methyl] benzene에 NCS를 이용하여 benzylic위치에 chlorination을 시켜 1-[(phenylsulfanyl)methyl]benzene을 합성하였고, Worely 등[6]은 2-[phenyl(phenylsulfanyl) methyl]-1*H*-isoindole-1,3-(2H)-dione을 얻은 후에, 2-[chloro (phenyl)methyl]-1H-isoindole-1,3-(2*H*)-dione을 합성하는 연구를 수행하였다. 또한 *Hashimoto* 등[7]은 1-[(1-methoxypropoxy)-methyl]benzene의 산소에 인접해있는 benzylic위치에 NBS를 사용하여 bromination을 시켜서 얻은 1-bromo-1-methoxypropane을 KOAc를 사용하여 치환된 1-methoxypropyl acetate를 얻었다. 최근에 *Wilson* 등[8]은 *N*-benzyl-*N*-methylbenzamide과 NBS, AIBN을 사용한 radical반응을 이용하여 α-위치에

bromination을 시켜서, 중간체인 *N*-[bromo(phenyl) methyl]-*N*-methylbenzamide을 얻은 다음에 *in situ* 상태로 H_2O를 가하여 *N*-methylbenzamide와 benzaldehyde를 합성하는 방법을 보고하였다. 그리고 *Voyer* 등[9]은 α-위치에 silyl기가 치환된 *t*-butyl *N*-[phenyl-(trimethylsilyl)methyl]carbamate를 [1,2]-silicon rearrangement에 의해 *t*-butyl-*N*-benzyl-*N*-(trimethylsilyl) carbamate로부터 중간 단계를 거쳐서 합성하는 방법을 보고하였으며, α-위치에 작용기를 가진 benzylamine의 합성방법은 보고되지 않았다.

따라서, 본 연구에서는 여러 가지 헤테로고리 화합물이나 천연물의 합성을 위한 출발물질로 매우 유용하게 사용될 수 있는 benzylamine의 α-위치에 acetate기가 도입된 화합물, **1**을 합성하는 방법을 개발하고자 하였다. Benzyl phthalimide를 NBS, sodium acetate, acetic acid와 chlorobenzene 조건 하에서 반응시켜서 benzylic위치에 acetate기를 도입하는 합성방법을 개발하여, (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(phenyl) methyl acetate (**2a**)를 합성하고, 얻어진 화합물 **2a**를 hydrazine monohydrate와 반응시켜 α-위치에 acetate기가 도입된 benzylamine 유도체인 amino(phenyl) methyl acetate(**1**)를 합성하고자 하였다.

실 험

유리반응기구는 oven(100 °C)에서 12시간 동안 건조시킨 다음, 아르곤 하에서 건조제가 담긴 데시케이트에서 냉각 건조시켜 사용하였다. CH_2Cl_2는 CaH_2를 넣고 증류하여 사용하였다. 그 외 chlorobenzene등의 반응시약들은 Aldrich사 시약을 정제없이 사용하였다. Thin layer chromatography (TLC)는 Merck사의 silica gel plates 60F254를 이용하였고, TLC확인은 UV와 PMA(phosphomolybdic acid)용액을 사용하였으며, column chromatography용 silica gel은 Merck사의 D-6100 silica gel 60(70-230 mesh ASTM)을 사용하였다. ^{1}H, ^{13}C-NMR은 $CDCl_3$를 용매로 사용하였고, JNM-AL-300MHz(Jeol사)로 스펙트럼을 확인하였으며, 화학적 이동 값은 δ (ppm)단위로 나타내었다. ^{1}H NMR의 스펙트럼에서 단일선(s), 이중선(d), 삼중선(t), 사중선(q), 다중선(m)으로 약식으로 표기하였다. IR은 FT-IR Nicolet Impect 410을 NaCl cell(neat)와 KBr pallet방법을 사용하였다. 합성된 화합물의 명명은 ACD/Name IUPAC프로그램을 사용하였다.

Benzylphthalimide(3a)의 합성. Phthalimide 5(5 g, 34 mmol, 1 *eq*)와 K_2CO_3(5.17 g, 37.4 mmol, 1.1 *eq.*)를 DMF(30 mL)에 녹인 후, benzyl chloroide (**4a**)(4.3 g, 34 mmol, 1*eq.*)를 주사기로 주입시키고, 6시간 동안 반응시킨 후, TLC(hexane:ethyl acetate=3:1, R_f=0.52)로 확인하였다. Dichloromethane을 넣어 물로 DMF를 제거한 후 물층과 유기층을 분리시키고, 유기층을 추출하여 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 제거하여 남은 powder를 짧은 SiO_2 column chromatography(CH_2Cl_2)로 분리 후 용매를 제거하고, 재결정(hexane:ether=2:1)하여 화합물 **3a**(2-benzyl-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-di-one) (8.4 g, 96%)를 얻었다: ^{1}H-NMR 7.26-7.86(9H, m, aromatic protons), 4.85(2H, s, $PhCH_2$); IR (KBr, cm^{-1}) 3452, 3040, 2919, 1706, 1398.

2-(4-Chlorobenzyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione(3b)의 합성. 85%, ^{1}H-NMR δ 7.26-7.86(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, $PhCH_2$); IR (KBr, cm^{-1}) 3461, 3100, 2929, 1707, 1395.

2-(4-Nitrobenzyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3c)의 합성. 92%, ^{1}H-NMR δ 7.26-8.20(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, $PhCH_2$); IR (KBr, cm^{-1}) 3467, 3080, 1767, 1713, 1519.

2-([1,1'-Biphenyl]-4-ylmethyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (3d)의 합성. 96%, ^{1}H-NMR δ 7.26-7.87(13H, m, aromatic protons), 4.89(2H, s, $PhCH_2$); IR (KBr, cm^{-1}) 3456, 3021, 2900, 1713, 1395.

2-(4-Methoxybenzyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3e)의 합성. 95%, ^{1}H-NMR δ 6.82-7.84(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, $PhCH_2$), 3.77(3H, s, OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3462, 2961, 2837, 1713, 1514, 1395.

2-[4-(t-Buthyl)benzyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3f)의 합성. 99%, ^{1}H-NMR δ 7.34-7.81(8H, m, aromatic protons), 4.81(2H, s, $PhCH_2$), 1.28(9H, s, $C(CH_3)_3$); IR (KBr, cm^{-1}) 3462, 3058, 2956, 1707, 1395.

2-(4-Bromobenzyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (3g)의 합성. 92%, ^{1}H-NMR δ 7.51-7.86(8H, m, aromatic protons), 4.79(2H, s, $PhCH_2$); IR (KBr, cm^{-1}) 3472, 3085, 1718, 1508, 1341.

2-(4-Fluorobenzyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (3h)의 합성. 87%, ^{1}H-NMR δ 6.97-7.86(8H, m, aromatic pro-tons), 4.81(2H, s, $PhCH_2$); IR (KBr, cm^{-1}) 3470,

3080, 1713, 1510, 1350.

2-(4-Trifluoromethyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dione (3i)의 합성. 91%, ^{1}H-NMR δ 7.26-7.88(8H, m, aromatic protons), 4.90(2H, s, PhCH_2); IR (KBr, cm^{-1}) 3478, 3070, 1718, 1513, 1345.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)(phenyl) methyl acetate (2a)의 합성. Benzylphthalimide, **3a** (3 g, 12.6 mmol, 1 *eq.*)와 NBS(3.38 g, 19.0 mmol, 1.5 *eq*), NaOAc (1.56 g, 19.0 mmol, 1.5 *eq.*), HOAc (1.14 g, 19.0 mmol, 1.5 *eq*)를 chlorobenzene(30 mL)에 녹인 후에, 12시간 동안 환류시킨 후 TLC (hexane:ethyl acetate=3:1, R_f=0.52)로 확인하였다. 고진공 하에서 chloro-benzene을 제거한 후 짧은 SiO_2 column chromato-graphy(CH_2Cl_2:hexane=2:1)로 생성물과 남아 있는 출발물질을 분리한 후, 각각 용매를 제거하고 남은 잔유물을 재결정(hexane:ether=2:1)하여 반응하고 남은 출발물질(0.4 g)과 순수한 화합물 **2a**(2.75 g, 85%)을 얻었다. 수율은 회수한 출발물질의 양에 준하여 결정하였다: ^{1}H-NMR δ 7.34-7.86(9H, m, aromatic protons), 7.69(1H, s, PhC*H*), 2.21(3H, s, COCH_3); ^{13}C-NMR δ 169.59, 166.67, 135.49, 134.83, 132.02, 129.33, 128.87, 126.80, 134.16, 123.72, 74.63, 21.14; IR (KBr, cm^{-1}) 3057, 2960, 1722, 1510, 1382.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)(4-chloro-phenyl)methyl acetate (2b)의 합성. 79%, ^{1}H-NMR δ 7.23-7.87(8H, m, aromatic protons), 7.63(1H, s, PhCH), 2.20(3H, s, COCH_3); ^{13}C-NMR δ 169.43, 166.57, 135.32, 134.93, 134.03, 131.93, 129.09, 128.32, 124.23, 74.02, 21.10; IR (KBr, cm^{-1}) 3064, 2945, 1729, 1374, 1218.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-nitro-phenyl)methyl acetate (2c)의 합성. 45%, ^{1}H-NMR 7.26-8.25(8H, m, aromatic protons), 7.87(1H, s, PhC*H*), 2.24(3H, s, COCH_3); ^{13}C-NMR 168.89, 166.05, 148.21, 141.92, 134.81, 127.54, 124.04, 123.76, 98.94, 72.94, 20.68; IR (KBr, cm^{-1}) 3080, 2956, 1767, 1729, 1524, 1352.

[1,1'-Biphenyl]-4-yl(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)methyl acetate (2d)의 합성. 56%, ^{1}H-NMR δ 7.25-7.88(13H, m, aromatic protons), 7.72 (1H, s, PhC*H*), 2.22(3H, s, COCH_3); ^{13}C-NMR δ 169.24, 166.33, 141.94, 140.50, 134.47, 134.30, 134.04, 131.67, 128.80, 127.56, 127.25, 127.18, 126.92, 123.81, 123.59, 74.20, 20.79; IR (KBr, cm^{-1}) 3058, 2945, 1734, 1368, 1234.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-metho-xypheyl)methyl acetate (2e)의 합성. 94%, ^{1}H-NMR δ 6.89-7.86(8H, m, aromatic protons), 7.61(1H, s, Ph C*H*), 3.79(3H, s, OCH_3), 2.18(3H, s, $COCH_3$); ^{13}C-NMR δ 169.22, 166.35, 160.04, 134.38, 131.68, 128.01, 127.26, 123.72, 113.85, 55.31, 20.79; IR (KBr, cm^{-1}) 2957, 2843, 1745, 1519, 1363, 1212.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)[4-(t-buthyl) phenyl]methyl acetate (2f)의 합성. 87%, ^{1}H-NMR δ 7.38-7.89(8H, m, aromatic protons), 7.64(1H, s, PhC*H*), 2.18(3H, s, COCH_3), 1.30(9H, s, $C(CH_3)_3$); IR (KBr, cm^{-1}) 2956, 2869, 1766, 1723, 1368, 1213.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-bromo-phenyl)methyl acetate (2g)의 합성. 84%, ^{1}H-NMR δ 7.43-7.88(8H, m, aromatic protons), 7.61(1H, s, PhC*H*), 2.21(3H, s, COCH_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3095, 2950, 1745, 1374, 1218.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(4-fluoro-phenyl)methyl acetate (2h)의 합성. 56%, ^{1}H-NMR δ 7.03-7.87(8H, m, aromatic protons), 7.63(1H, s, PhC*H*), 2.20(3H, s, COCH_3); IR (KBr, cm^{-1}) 3063, 2967, 1767, 1374, 1229.

(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)(4-trifluoro-phenyl)methyl acetate (2i)의 합성. 49%, ^{1}H-NMR δ 7.66-7.89(8H, m, aromatic protons), 7.70(1H, s, PhC*H*), 2.23(3H, s, COCH_3); IR (KBr, cm^{-1}) 2961, 1778, 1718, 1331, 1218.

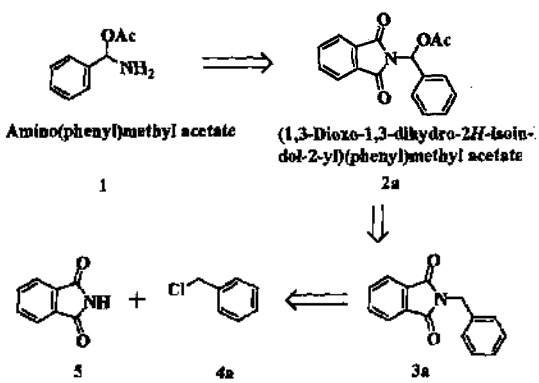
Amino(phenyl)methyl acetate (1)의 합성. (1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate (**2a**) (1 g, 3.38 mmol, 1 *eq.*)를 EtOH(10 mL)에 녹인 후 주사기로 hydrazine monohydrate(0.17 g, 3.38 mmol, 1 *eq.*)를 넣은 다음 20분 동안 환류시킨 후, HOAc (0.3 g, 5.07 mmol, 1.5 *eq.*)를 가하여 다시 2시간 동안 환류시켜서, TLC(CH_2Cl_2, R_f=0.07)로 반응을 확인한 다음, 용매를 제거한다. 그리고, CH_2Cl_2로 추출하여 용매를 제거하고, 짧은 SiO_2 column chromatography (CH_2Cl_2)로 분리하여 amino(phenyl) methyl acetate(**1**) (0.34 g, 60%)를 얻었다: ^{1}H-NMR

δ 10.49(2H, s, NH_2), 7.38-7.68(5H, m, aromatic protons), 7.87(1H, s, PhC*H*), 2.39(3H, s, $COCH_3$); ^{13}C-NMR δ 174.83, 144.40, 134.36, 130.43, 129.10, 127.52, 20.74; IR (KBr, cm^{-1}) 3193, 3074, 2972, 2864, 1681, 1395.

결과 및 고찰

Amino(phenyl)methyl acetate(**1**)를 효과적으로 합성하기 위해서는 화합물 **2a**에 hydrazine monohydrate를 이용하여 합성할 수 있으며, (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate (**2a**)는 화합물 **3a**를 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate와 chlorobenzene 용매조건에서 radical반응을 이용하여 합성할 수 있으며, benzylphthalimide, 염기 존재 하에서 화합물 5와 화합물 **4a**를 반응시키면 **3a**를 합성할 수 있을 것이다(*Scheme* 1).

먼저 α-위치에 acetate기를 도입하기 위해 전 단계 물질인 benzyl phthalimde유도체를 합성하였다. Benzylphthalimide **3a**는 phthalimide (**5**)와 benzyl chloride(**4a**)를 potassium cabonate와 DMF의 조건하에서 *N*-alkylation시켜서 98%의 수율로 얻었다

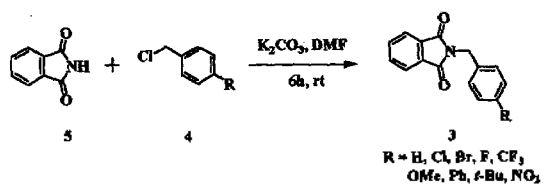


Scheme 1. Retrosynthetic analysis of amino(phenyl)methyl acetate (1).

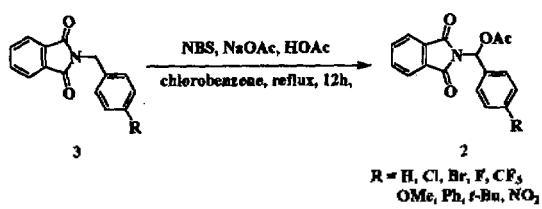
(*Scheme* 2).

Benzylphthalimide 유도체의 수율은 화합물 4의 *para*-위치의 치환체에 따라 여러 가지 결과를 얻었다. 치환기를 가지지 않은 benzylphthalimide **3a**는 98%의 수율로 얻었지만, benzyl 그룹에 전자 받게 그룹이 para-위치에 있는 화합물들은 전자 결핍에 의하여 다음과 같이 **3b**(Cl)는 85%, **3c**(NO2)는 92%, **3g**(Br)는 92%, **3h**는 87% 그리고 3i(CF3)는 91%의 수율로 치환기가 없는 **3a**보다 낮게 나왔다. 그리고 benzyl 그룹에 전자 주게 그룹이 *para*-위치에 있는 화합물들은 **3d**(Ph)는 96% 그리고 **3e**(OMe)는 95%의 수율로 benzyl 그룹에 전자 받게 그룹이 *para*위치에 있는 화합물들보다 높은 수율로 얻었고, 특히 *t*-butyl기가 *para*-위치에 있는 화합물들은 **3f**는 99%의 수율로 치환기를 가지지 않은 benzylphthalimide **3a**의 98%의 수율보다 더 높은 수율로 얻었다(*Table* 1).

그리고 α-위치에 acetate기가 도입된 화합물 (1,3-dioxo-1,3-dihy-dro-2H-isoindol-2-yl)(phenyl)methyl acetate(2a)는 화합물 3a를 NBS, acetic acid 그리고



Scheme 2. Synthesis of benzylphthalimide derivatives (3).



Scheme 3. Synthesis of phthalimide-benzylacetate derivatives (**2a-i**).

Table 1. Preparation of benzylphthalimide, 3.

entry	Compound 3	Purified yield (%)[a]	entry	Compound 3	Purifiedyield (%)
a	R = H	98 %	f	R = *t*-Bu	99%
b	R = Cl	85 %	g	R = Br	92%
c	R = NO_2	92 %	h	R = F	87%
d	R = Ph	96 %	i	R = CF_3	91%
e	R = OMe	95 %			

sodium acetate와 chlorobenzene용매 하에서 반응시켜 합성하였다(*Scheme* 3).

화합물 **2a**를 합성하기 위하여 화합물 **3a**를 다양한 반응 조건으로 반응시켜서 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate와 chlorobenzene용매 하에서 환류시키는 최적의 반응 조건을 찾아 85%의 수율로 화합물 **2a**를 얻었다. 일반적으로 radical반응의 용매로 알려진 carbon tetrachloride와 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate를 화합물 **3a**와 실온에서 반응시켰지만 반응이 이루어지지 않았다. 그리고 화합물 **3a**와 NBS, sodium acetate를 CCl_4용매 하에서 환류시켜서 아주 소량의 화합물 **2a**를 얻었고, **3a**와 NBS 그리고 acetic acid를 CCl_4용매 조건에서 환류시켰을 때에도 아주 소량의 화합물 **2a**를 얻었다. 그리고 화합물 **3a**와 NBS 그리고 sodium acetate를 CCl_4용매 하에서 환류시켜서 아주 소량의 화합물 **2a**를 얻었고, 화합물 **3a**와 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate를 CCl_4용매 하에서 환류시켜서 5%의 수율로 화합물 **2a**를 얻었다. 용매를 chlorobenzene을 이용하여 NBS, acetic acid 그리고 sodium acetate를 화합물 **3a**와 실온에서 반응시켰지만 반응이 이루어지지 않았다. 그리고 화합물 **3a**와 NBS 그리고 sodium acetate를 chlorobenzene용매 하에서 환류시켜서 37%의 수율로 화합물 **2a**를 얻었다. 화합물 **3a**를 chlorobenzene 용매 하에서, NBS, acetic acid, sodium acetate를 첨가하여, 환류시켰을 때에, 화합물 **2a**를 85%의 수율로 합성하였다. 그 결과를 *Table* 2에 나타내었다.

Phthalimide-benzyl acetate 유도체(**2a-i**)의 수율은 benzylphthalimide의 *para*-위치에 치환된 물질에 따라 여러 가지 결과를 얻을 수 있었다. Benzyl 그룹의 *para*-위치에 치환기가 없는 화합물 **2a**는 85%의 수율로 얻었지만, benzyl 그룹에 전자 받게 그룹이 있는 화합물들은 전자 결핍에 의하여 화합물 **2b**(Cl)는 79%, **2c**(NO_2)는 45%, **2g**(Br)는 84%, **2h**(F)는 56% 그리고 **2i**(CF_3)는 49%로 *para*-위치에 치환기가 없는 **2a**의 85%보다 낮은 수율로 얻어졌다. 그리고 benzyl 그룹에 전자 주게 그룹이 있는 화합물들은 **2e**(OMe)는 94%, 그리고 **2f**(*t*-Bu)는 97%의 수율로 *para*-위치에 작용기가 없는 화합물 **2a**보다 다소 높게 나왔다. Phenyl 그룹이 있는 경우(**2d**)에는 56%의 수율로 *para*-위치에 치환기가 없는 화합물 **2a**보다 낮은 수율로 얻었다. 그리고 benzyl 그룹 대신 aliphatic alkyl 그룹이 있는 경우는 반응이 진행되지 않았다. 이것은 benzylic위치의 proton의 pKa 값이 aliphatic alkyl의 proton의 pKa 값보다 더 낮기 때문에 radical반응이 일어나지 않기 때문이다. 다양하게 치환된 phthalimide-benzyl acetate 2의 결과는 *Table* 3에 나타내었다.

Phthalimide-benzylacetate **2**의 반응은 2단계 메카니

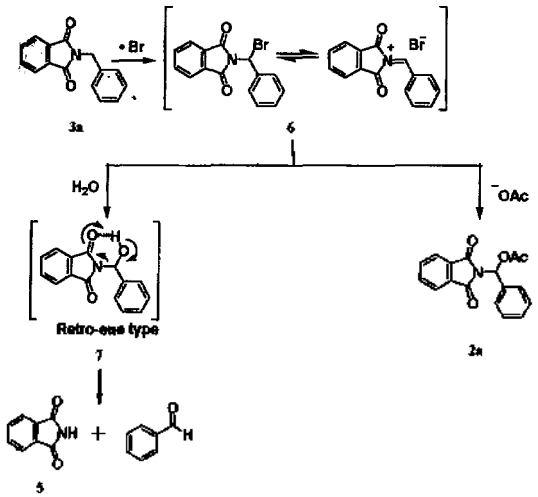
Table 2. The synthesis of (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)- (phenyl)methyl acetate(2a) in various reaction condition.

solvent	reagents	temperature	yield(%)
CCl_4	NBS, NaOAc, HOAc	room temp.	no rex.
CCl_4	NBS, NaOAc,	reflux	trace
CCl_4	NBS, HOAc	reflux	trace
CCl_4	NBS, NaOAc, HOAc	reflux	5%
chlorobenzene	NBS, NaOAc, HOAc	room temp.	no rex.
chlorobenzene	NBS, NaOAc,	reflux	37%
chlorobenzene	NBS, HOAc	reflux	trace
chlorobenzene	NBS, NaOAc, HOAc	reflux	85%

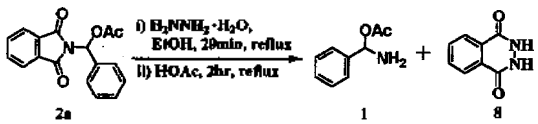
Table 3. Preparation of phthalimide-benzyl acetate (2a-i).

entry	Compound 2	Purified yield(%)[a]	entry	Compound 2	Purified yield(%)
a	R = H	85%	f	R = *t*-Bu	87%
b	R = Cl	79%	g	R = Br	84%
c	R = NO_2	45%	h	R = F	56%
d	R = Ph	56%	i	R = CF_3	49%
e	R = OMe	94%			

a) Yield(%) : Based on the recovered starting material.



Scheme 4. Mechanism of phthalimide-benzylacetate, **2** and mechanism of Retro-ene type rearrangement.



Scheme 5. Synthesis of amino(phenyl)methyl acetate(**1**).

즘에 의하여 진행된다. 첫 번째 단계는 화합물 **3a**에 radical 메카니즘에 의해 bromination 되어 iminium salt형태의 중간체 **6**을 형성하고, 두 번째 단계에서 in situ 상태에서 NaOAc가 iminium salt의 탄소부분을 공격하여 (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-(phenyl) methyl acetate (**2a**)가 생성된다. 그리고, iminium salt형태의 중간체 **6**에 H_2O를 처리하였을 때에는, phthalimide와 benzaldehyde가 정량적으로 얻어졌다. 이러한 반응은 중간체 **7**에서 Retro-ene형태의 rearrangement에 의해 얻어진다. 2가지의 제안된 반응 메카니즘을 *Scheme* 4에 나타내었다.

마지막으로, amino(phenyl)methyl acetate (**1**)는 화합물 **2a**와 hydrazine monohydrate를 반응시켜서 부산물인 화합물 **8**과 함께 60%의 수율로 합성하였다 (*Scheme* 5).

결 론

본 연구에서는 benzylamine의 α-위치에 acetate기를 도입하는 새로운 방법을 개발하였다. N-bromosuccinimide, acetic acid 그리고 sodium acetate와 chlorobenzene의 반응조건을 찾아 화합물 **3a**와 반응시켜서, 1단계 반응으로 α-위치에 acetate기를 도입한 (1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)(phenyl)meth-yl acetate (**2a**)를 합성하는 방법을 개발하였다. 총 3 step으로 출발물질인 phthalimide로부터 α-위치에 acetate기가 도입된 benzylamine **1**을 합성하였다.[11]

본 연구에서 개발한 합성방법을 이용하여 benzylamine의 α-위치에 methoxy기 그리고 azide기가 도입된 화합물을 합성할 수 있을 것이며, benzylamine의 α-위치에 작용기가 도입된 이러한 화합물들은 생리활성을 가지는 천연물이나 헤테로고리 화합물의 합성에 유용하게 이용될 수 있을 것이다.

본 연구는 창원대학교 학술진흥재단 2000년 교수연구비와 화인테크(주)의 연구지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. Lebreton, L.; Curet, O.; Gueddari, S.; Mazouz, F.; Bernard, S.; Burstein, C.; Milcent, R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4786.
2. Mitchell, D.; Koenig, T. M. *Synthetic Comm.* **1995**, *25(8)*, 1231.
3. Bergeron, R. J.; Kline, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4489.
4. a) Nor, M. *Synlett* **1993**, 807. b) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555. c) Bole, C.; Bienewald, F.; Seger, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1657.
5. Tuleen, D. L.; Marcum, V. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *32*, 204.
6. Worley, J. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1178.
7. Hashimoto, H.; Kawa, M.; Saito, Y.; Date, T.; Horito, S.; Yoshimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3505.
8. Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 331.
9. Barberis, C.; Voyer, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6807.
10. Kim, S. K.; Cho, S. D.; Moon, J. K.; Yoon, Y. J. *Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 615.
11. Shin, D. S.; Kim, H. J.; Ahn, C; Cho, S. D.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8215.